

1311
(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-157365

(43)公開日 平成8年(1996)6月18日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 31/445

識別記号 AEM
ABF
ABM
ADA

F I

技術表示箇所

9/06

G

審査請求 未請求 請求項の数10 FD (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-319117

(71)出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(22)出願日 平成6年(1994)11月29日

(72)発明者 寺原 孝明

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久
光製薬株式会社筑波研究所内

(72)発明者 肥後 成人

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久
光製薬株式会社筑波研究所内

(72)発明者 小森 賢一

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久
光製薬株式会社筑波研究所内

(74)代理人 弁理士 村山 みどり

(54)【発明の名称】 ケトチフェン含有経皮投与製剤

(57)【要約】

【構成】 有効成分としてフマル酸ケトチフェンを含有し、基剤中に酢酸ナトリウムを含有することを特徴とする経皮投与製剤。有効成分としてフマル酸ケトチフェンを0.1~1.0重量%含有し、基剤中に酢酸ナトリウムを0.5~5重量%含有することを特徴とする経皮投与製剤。前記経皮投与製剤の基剤は、非水系であることが好ましく、硬膏剤または軟膏剤であることが好ましい。

【効果】 従来のケトチフェン含有経皮投与製剤に比べて、皮膚透過速度が著しく速く、しかも、薬物安定性が良好で、皮膚刺激性も著しく緩和され、製剤の物性も優れている。また、経口投与時に見られる肝臓での初回通過効果による薬物の代謝を受けることがなく、持続的な有効血中濃度を得ることができる。また、経口投与時に起こり得る消化器官系の副作用や、急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る種々の副作用を回避することもできる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてフマル酸ケトチフェンを含有し、基剤中に酢酸ナトリウムを含有することを特徴とする経皮投与製剤。

【請求項2】 有効成分としてフマル酸ケトチフェンを0.1～10重量%含有し、基剤中に酢酸ナトリウムを0.5～5重量%含有することを特徴とする経皮投与製剤。

【請求項3】 基剤が、非水系である請求項1または2に記載の経皮投与製剤。

【請求項4】 硬膏剤である請求項1～3のいずれかに記載の経皮投与製剤。

【請求項5】 基剤中にさらに、脂溶性ポリマー、粘着付与剤及び軟化剤を含有する硬膏剤である請求項4に記載の経皮投与製剤。

【請求項6】 粘着層が、フマル酸ケトチフェン0.1～10重量%と、酢酸ナトリウム0.5～5重量%、脂溶性ポリマー0.1～9.9重量%、粘着付与剤0.1～7.0重量%、軟化剤1.0～7.0重量%及び／または吸収促進剤0.01～2.0重量%を含有する基剤とからなる硬膏剤である請求項4に記載の経皮投与製剤。

【請求項7】 軟膏剤である請求項1～3のいずれかに記載の経皮投与製剤。

【請求項8】 基剤中にさらに、炭化水素類、脂肪酸エステル、ロウ類、界面活性剤及び／または吸収促進剤を含有する軟膏剤である請求項7に記載の経皮投与製剤。

【請求項9】 フマル酸ケトチフェン0.1～10重量%と、酢酸ナトリウム0.5～5重量%、炭化水素類5.5～9.0重量%、脂肪酸エステル5～15重量%、ロウ類4～10重量%、界面活性剤1～5重量%及び／または吸収促進剤0.01～2.0重量%を含有する基剤とからなる軟膏剤である請求項7に記載の経皮投与製剤。

【請求項10】 基剤中にさらに、脂肪族アルコール及びグリコール類を含有する請求項7に記載の経皮投与製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ケトチフェン（化学名：4-（1-メチル-4-ピペリジリデン）-4H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]チオフェン-10（9H）オン・フマル酸塩を有効成分とする経皮投与製剤に関する。さらに詳しく言うと、本発明は、フマル酸ケトチフェンを有効成分とし、基剤中に酢酸ナトリウムを含有せしめた硬膏剤または軟膏剤である経皮投与製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ケトチフェンは、優れた抗ヒスタミン作用、抗SRS-A作用及び広範囲な抗アレルギー作用を有する化合物である。特に、ケトチフェンのフマル酸塩は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、皮膚炎等の

予防薬または治療薬として経口投与形態で使用されている。しかしながら、ケトチフェンまたはその塩は経口投与した場合、胃腸障害等の副作用、肝初回通過効果による利用率の低下、長期連用等による患者のコンプライアンスの低下等の問題があり、これらの問題を解決するために、種々の剤形が検討されている。

【0003】 例えば、特開昭62-164624号公報には、ケトチフェンまたはその塩をゲル基剤中に含有せしめた外用ゲル製剤が開示されている。また、特開昭62-223119号公報には、ケトチフェンまたはその塩を含有する外用クリーム製剤が開示されている。また、特開平1-102024号公報には、ケトチフェンの塩を含有する軟膏剤または液剤である外用皮膚疾患治療剤が開示されている。また、特開平1-106820号公報には、ポリビニルアルコールを含有する水性ゲルマトリックス中に、ケトチフェンまたはケトチフェンの塩を含有させた経皮投与製剤が開示されている。また、特開平4-91022号公報には、ケトチフェンまたはその塩と吸収促進剤としての脂肪族1価のアルコールとを含有するプラスチスター剤が開示されている。また、特開平4-182425号公報には、ケトチフェンまたはその塩と、低級アルコール及び高親水性非イオン界面活性剤とを含有する外用貼付剤が開示されている。また、特開平5-946号公報には、ケトチフェンに、脂肪酸または脂肪族アルコールと2価以上のアルコールとを配合した経皮投与製剤が開示されている。さらに、特開平5-947号公報には、高分子吸水性共重合体中にケトチフェンを含有させ、薬剤層のpHが6.7～8.5の範囲にある外用貼付剤が開示されている。

【0004】 しかしながら、これらの経皮投与製剤では、胃腸障害等の副作用や肝初回通過効果による利用率の低下等といった経口投与製剤に特有の問題は解決されているものの、皮膚透過速度が遅すぎ、さらに、薬物安定性、皮膚刺激性、製剤の物性の面においても問題があり、実際に臨床使用されるには至っていない。従って、皮膚透過速度が速く、薬物安定性、皮膚刺激性、製剤の物性の面においても優れたケトチフェン（またはその塩）含有経皮投与製剤の開発が望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、皮膚透過速度が速く、即ち経皮吸収性に優れ、しかも、薬物安定性、皮膚刺激性、製剤の物性の面においても優れたケトチフェン（またはその塩）含有経皮投与製剤を提供することにある。本発明者らは、上記の目的を達成するために銳意研究を重ねた結果、驚くべきことに、ケトチフェンのフマル酸塩を有効成分とする経皮投与製剤において、基剤中に酢酸ナトリウムを含有せしめることにより、皮膚透過速度が著しく速くなり、しかも、薬物安定性、皮膚刺激性、製剤の物性の面においても優れたものが得られることを見出し、本発明を完成させた。

【0006】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、有効成分としてフマル酸ケトチフェンを含有し、基剤中に酢酸ナトリウムを含有することを特徴とする経皮投与製剤からなる。本発明はまた、有効成分としてフマル酸ケトチフェンを0.1～10重量%含有し、基剤中に酢酸ナトリウムを0.5～5重量%含有することを特徴とする経皮投与製剤からなる。本発明はまた、基剤が、非水系である前記経皮投与製剤からなる。本発明はまた、硬膏剤である前記経皮投与製剤からなる。本発明はまた、基剤中にさらに、脂溶性ポリマー、粘着付与剤及び軟化剤を含有する硬膏剤である前記経皮投与製剤からなる。本発明はまた、粘着層が、フマル酸ケトチフェン0.1～10重量%と、酢酸ナトリウム0.5～5重量%、脂溶性ポリマー0.1～99重量%、粘着付与剤0.1～70重量%、軟化剤1.0～70重量%及び／または吸収促進剤0.01～20重量%を含有する基剤とからなる硬膏剤である前記経皮投与製剤からなる。

【0007】本発明はまた、軟膏剤である前記経皮投与製剤からなる。本発明はまた、基剤中にさらに、炭化水素類、脂肪酸エステル、ロウ類、界面活性剤及び／または吸収促進剤を含有する軟膏剤である前記経皮投与製剤からなる。本発明はまた、フマル酸ケトチフェン0.1～10重量%と、酢酸ナトリウム0.5～5重量%、炭化水素類5.5～9.0重量%、脂肪酸エステル5～15重量%、ロウ類4～10重量%、界面活性剤1～5重量%及び／または吸収促進剤0.01～20重量%を含有する基剤とからなる軟膏剤である前記経皮投与製剤からなる。本発明はまた、基剤中にさらに、脂肪族アルコール及びグリコール類を含有する前記経皮投与製剤からなる。

【0008】以下、本発明について詳しく説明する。本発明の経皮投与製剤は、非水系であることが望ましく、剤形は特に制限されないが、硬膏剤または軟膏剤であることが好ましい。

【0009】最初に、本発明の経皮投与製剤が硬膏剤である場合について説明する。本発明の硬膏剤は、非水系であることが望ましい。また、本発明の硬膏剤は、薬効成分としてのフマル酸ケトチフェンを、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.1～10重量%、特に、1.0～5.0重量%の量で含有することが好ましい。フマル酸ケトチフェンの配合量が、0.1重量%未満となると、経皮投与製剤として充分な透過量が得られず、10重量%を越えると製剤自体の物性に悪影響を与えることになり、好ましくない。また、本発明の硬膏剤は、基剤中に酢酸ナトリウムを含むことを特徴とするが、その配合量は、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.5～5重量%、特に、1～3重量%の量であることが好ましい。酢酸ナトリウムの配合量が、0.5重量%未満となると、フマル酸ケトチフェンの皮膚吸収性が悪くなり、

本発明の目的を達成することができず、5重量%を越えると、皮膚刺激性が劣ったものとなるので好ましくない。尚、本発明において、薬効成分のフマル酸ケトチフェンの皮膚を、基剤中の酢酸ナトリウムとの組み合わせて用いることにより、皮膚透過速度が速くなるのは、基剤中で、フマル酸ケトチフェンのフマル酸イオンと酢酸ナトリウムの酢酸イオンが交換し、酢酸ケトチフェンが生成され、皮膚透過性が著しく向上するためであるからと考えられる。

【0010】本発明の硬膏剤は、基剤中に、上記酢酸ナトリウムの他、脂溶性ポリマー、粘着付与剤及び軟化剤及び／または吸収促進剤を含むことが望ましい。脂溶性ポリマーとしては、ポリイソブチレン（P I B）、ステレン-イソブレンブロック共重合体（S I S）、イソブレンゴム、ステレン-ブタジエンブロック共重合体（S B S）、アクリル系ポリマー（2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸の少なくとも2種の共重合体）等を、好ましい例として挙げができる。このような脂溶性ポリマーの粘着層全体の重量に基づく配合量は、好ましくは0.1～99重量%、さらに好ましくは0.1～70重量%、特に好ましくは0.1～50重量%であることができる。脂溶性ポリマーの配合量が、0.1重量%未満となると、製剤の凝集力が乏しくなり、物性に悪影響を与え、99重量%を越えると、製剤の加工性が低下し、粘着力が乏しくなるので好ましくない。

【0011】粘着付与剤は、脂溶性ポリマーが粘着性に乏しいため、製剤全体に粘着性を付与するために配合することが望ましい。粘着付与剤としては、ポリテルペン樹脂系、石油樹脂系、ロジン系、ロジンエステル系、油溶性フェノール樹脂系等を好ましい例として挙げができる。粘着付与剤の粘着層全体の重量に基づく配合量は、好ましくは0.1～70重量%、さらに好ましくは5～50重量%、特に好ましくは10～35重量%であることができる。粘着付与剤の配合量が、0.1重量%未満となると、粘着力が乏しくなり、70重量%を越えると、製剤の糸引き及び凝集力等に問題が生じるため、好ましくない。

【0012】軟化剤は、硬膏剤の加工性の向上及び粘着性の調整のために配合されることが望ましい。軟化剤としては、油脂、特に、流動パラフィン、スクワラン、オリーブ油、ツバキ油、バージョック油、ラッカセイ油等を好ましい例として挙げることができ、その中でも、流動パラフィンは特に好ましい。軟化剤の粘着層全体の重量に基づく配合量は、好ましくは1.0～70重量%、さらに好ましくは、10～60重量%、特に好ましくは20～50重量%であることができる。軟化剤の配合量は、1.0重量%未満となると、薬物の放出性が低下し、皮膚透過性が劣り、70重量%を越えると、製剤か

らの滲み出しが起こり、製剤の物性に悪影響を及ぼすので好ましくない。

【0013】また、本発明の硬膏剤は、必要に応じて吸収促進剤を配合することもできる。吸収促進剤としては、皮膚における吸収促進作用が認められている化合物であれば、いずれのものも使用することができる。吸収促進剤としては、炭素鎖数6～20の脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、アゾン(Azone)またはその誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリソルベート系、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系、ショ糖脂肪酸エステル類等を好ましい例として挙げることができる。具体的には、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、グラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ハッカ油、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレン(6.0)硬化ヒマシ油、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン(以下、「ピロチオデカン」と略記する)が好ましく、特に、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、サリチル酸エチレングリコール、ピロチオデカンが好ましい。吸収促進剤の粘着層全体の重量に基づく配合量は、好ましくは0.01～20重量%、さらに好ましくは、0.1～10重量%、特に好ましくは0.5～5重量%であることができる。吸収促進剤の配合量が20重量%を越えると、発赤、浮腫等の皮膚への刺激が認められるので好ましくない。

【0014】本発明の硬膏剤は、皮膚からの汗等の水性成分の吸収及び保存中の水分による分解を防止するために、必要に応じて、親水性ポリマーを配合することもできる。親水性ポリマーとしては、軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体(カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC

Na)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、デンプン誘導体(フルラン)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、酢酸ビニル(VA)、カルボキシビニルポリマー(CVP)、エチル酢酸ビニル(EVA)、オイドラギット、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ソーダ、ポリイソブチレン無水マレイン酸共重合体、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、アラビアゴム、トラガカント、カラヤゴム、ポリビニルメタクリートを、好ましい例として挙げることができ、特に、軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体(CMCNa、HPMC、HPC、MC)、オイドラギットが好ましい。親水性ポリマーの粘着層全体の重量に基づく配合量は、0.5～5.0重量%程度であることが好ましい。

【0015】本発明の硬膏剤は、さらに、所望により架橋剤、防腐剤及び抗酸化剤等を配合することができる。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤を、好ましい例として挙げることができる。架橋剤の粘着層全体の重量に基づく配合量は、0.05～2重量%程度であることが好ましい。防腐剤としては、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベンまたはブチルパラベン等のパラベン類、チモール、クロルクレゾール、オルトフェニルフェノール、イソプロピルメチルフェノール等のフェノール類、またはピオニン等を、好ましい例として挙げることができる。防腐剤の粘着層全体の重量に基づく配合量は、0.01～1重量%程度であることが好ましい。抗酸化剤としては、例えば、トコフェロール及びそのエステル誘導体、アスコルビン酸及びそのエステル誘導体、ノルジヒドログアレチニ酸、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)等を、好ましい例として挙げることができる。抗酸化剤の粘着層全体の重量に基づく配合量は、0.01～5重量%程度であることが好ましい。

【0016】このような組成を有する本発明の硬膏剤の粘着層は、いずれの方法によっても製造されることができる。例えば、溶剤法により製造する場合には、脂溶性ポリマーの有機溶剤溶液に他の成分を添加、攪拌した後、支持体上に伸展し、乾燥させて製剤を得ることができる。また、脂溶性ポリマーがホットメルト法により塗工可能なものの場合には、高温でポリマー成分を溶解させた後、他の成分を添加、攪拌した後、支持体上に伸展して製剤を得ることができる。

【0017】本発明の硬膏剤は、上記のような組成からなる粘着層以外は、いずれの構成及び材料からなるもの

であってもよい。例えば、本発明の硬膏剤は、上記の粘着層の他、それを支持する支持体層及び粘着層上に設けられる剥離ライナー層等からなることができる。支持体層は、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等のフィルムまたはシート、あるいはこれらの多孔質体、発泡体並びに紙、布、不織布等から選択される素材からなることができる。

【0018】次に、本発明の経皮投与製剤が軟膏剤である場合について説明する。本発明の軟膏剤において配合される薬効成分としてのフマル酸ケトチフェンの配合量は、上記硬膏剤について説明した量と同じであることが望ましい。さらに、基剤中に配合される酢酸ナトリウムの配合量も、上記硬膏剤について説明した量と同じであることが望ましい。本発明の軟膏剤もまた、非水系であることが望ましい。軟膏剤としては、例えば、基剤として高級アルコールまたはパラフィン系炭化水素等を用いる油脂性軟膏剤、ポリエチレングリコールを用いるマクロゴール軟膏剤、脂肪族アルコールをグリコール類に分散させたF A P G軟膏剤が挙げられ、本発明の軟膏剤はいずれの種類のものであってもよいが、油脂性軟膏剤及びF A P G軟膏剤が特に好ましい。

【0019】最初に、軟膏剤が油脂性軟膏剤である場合について説明する。その場合、本発明の軟膏剤は、基剤中に酢酸ナトリウムの他、炭化水素類、脂肪酸エステル、ロウ類、界面活性剤及び/または吸収促進剤を含むことが好ましい。炭化水素類としては、白色ワセリン、ワセリン、パラフィン、スクワラン、マイクロクリスタリンワックス、プリスタン、 α -オレフィンオリゴマーが、好ましい例として挙げられる。炭化水素類の配合量は、軟膏剤の重量に基づいて、55~90重量%であることが好ましい。炭化水素類の配合量が、55重量%未満となると、膏体が硬くなりすぎるため、皮膚に塗布しづらくなり、90重量%を越えると、製剤の分離が起き、物性に悪影響を与えるので好ましくない。

【0020】脂肪酸エステルとしては、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、ラルリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチルを、好ましい例として挙げることができる。脂肪酸エステルの配合量は、軟膏剤の重量に基づいて、5~15重量%であることが好ましい。脂肪酸エステルの配合量が、5重量%未満となると、製剤の皮膚に対する浸透性が低下し、15重量%を越えると、皮膚刺激性が高くなるので好ましくない。

【0021】ロウ類としては、鯨ロウ(天然、合成)、ミツロウ等を、好ましい例として挙げることができる。ロウ類の配合量は、軟膏剤の重量に基づいて、4~10重量%であることが好ましい。ロウ類の配合量が、4重

量%未満となると、軟膏の光沢が不足し、粘性が低下し、10重量%を越えると、粘性が高くなりすぎるため、使用感が悪くなるので好ましくない。

【0022】界面活性剤としては、例えば、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤が挙げられるが、皮膚刺激性が低い非イオン界面活性剤が好ましく、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が、好ましい例として挙げられる。界面活性剤の配合量は、軟膏剤の重量に基づいて、1~5重量%であることが好ましい。界面活性剤の配合量が、1重量%未満となると、製剤の分離を引起こし、5重量%を越えると、皮膚刺激性が高くなるので好ましくない。

【0023】任意に添加される吸収促進剤は、硬膏剤について説明したものと同じ種類及び配合量であることが望ましい。本発明の軟膏剤は、また、必要に応じて防腐剤を含むこともできる。防腐剤としては、硬膏剤について説明したものと同じものであることが望ましい。防腐剤は、軟膏剤の重量に基づいて、0.01~1重量%とするのが好ましい。本発明の軟膏剤は、その他の成分として、メントール、カンフル、ハッカ油、チモール等の精油成分や、ブチルヒドロキシトルエン、トコフェロール誘導体等の安定化剤を含むこともできる。このような組成からなる本発明の軟膏剤は、公知のいかなる方法によっても製造することができる。例えば、脂肪酸エステル、界面活性剤に、フマル酸ケトチフェンと酢酸ナトリウムを混合し、それに、ロウ類、炭化水素類を加えて加熱、融解し、70℃に保ち、基剤成分が透明溶解液となつた後に、ホモミキサー等により均一に混和し、その後、攪拌しながら30℃まで冷却することにより得ることができる。

【0024】次に、本発明の軟膏剤がF A P G軟膏剤である場合について説明する。その場合、本発明の軟膏剤は、脂肪族アルコールとグリコール類を必須の基剤成分とすることが好ましい。本発明のF A P G軟膏は、有効成分としてのフマル酸ケトチフェン、基剤成分としての脂肪族アルコール、グリコール類及び酢酸ナトリウムの他、必要に応じて、吸収促進剤、防腐剤、可塑剤、カッピング剤を配合することができる。脂肪族アルコールとしては、炭素数16~24の飽和脂肪アルコールのいずれかまたはそれらの混合物が挙げられ、特に、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ベヘニルアルコール等が好ましい。脂肪族アルコールは、F A P G軟膏剤全体の重量に基づいて、20~40重量%配合されることが好ましい。

【0025】グリコール類としては、例えば、1, 2-プロピレンジオールのようなプロピレングリコール、1, 3-プロピレンジオール、分子量100~800のポリエチレンジオール、ジプロピレンジオール等が挙げられる。グリコール類は、F A P G 軟膏剤全体の重量に基づいて、60~80重量%配合されることが好ましい。

【0026】任意に添加される吸収促進剤は、硬膏剤について説明したものと同じ種類のものであることが望ましく、F A P G 軟膏剤全体の重量に基づいて、20重量%以下の量で配合されることが好ましい。可塑剤は、脂肪族アルコールとグリコール類の溶剤混合物中で均一性を維持する目的で、任意に配合され、ポリエチレンジオール、1, 2, 6-ヘキサントリオール、ソルビトール、グリセロール等を、好ましい例として挙げることができる。可塑剤は、F A P G 軟膏剤全体の重量に基づいて0~15重量%の量で配合されることが好ましい。

【0027】カップリング剤は、基剤の均一化を維持し、高温で長期間保存した基剤の液体成分の滲出等を防ぐ目的で、任意に配合され、ステアリン酸、パルミチン酸、ベヘン酸のような炭素数16~24の飽和脂肪酸、オレアミド、パルミトアミド、ステアルアミド、ベヘンアミドのような脂肪酸アミド、ソルビタンモノステアレート、ポリエチレンジオールモノステアレート、プロピレンジオールモノステアレートのような炭素数16~24の脂肪酸エステル類、それに対応するオレイン酸、パルミチン酸のような他の脂肪酸のモノエステル類を、好ましい例として挙げることができる。カップリング剤の配合量は、F A P G 軟膏剤全体の重量に基づいて、0~10重量%の量であることが好ましい。本発明のF A P G 軟膏も、公知のいかなる方法によっても製造*

| | |
|-------------|----------|
| 酢酸ナトリウム | 2.0 重量% |
| アクリル系粘着ポリマー | 90.0 重量% |

(日本カーバイド社製 PE-300)

| | |
|-------------|---------|
| イソシアネート系架橋剤 | 1.0 重量% |
|-------------|---------|

(日本カーバイド社製 CK-100)

| | |
|---------|---------|
| ピロチオデカン | 2.0 重量% |
|---------|---------|

| | |
|------------|---------|
| フマル酸ケトチフェン | 5.0 重量% |
|------------|---------|

| | |
|----|---------|
| 全量 | 100 重量% |
|----|---------|

上記成分中、酢酸ナトリウム、ピロチオデカン及びフマル酸ケトチフェンを、エタノールに加え、室温で攪拌溶解させた後、アクリル系粘着ポリマーの酢酸エチル溶液及びイソシアネート系架橋剤を添加して攪拌し、ポリエ

| | |
|---------|---------|
| 酢酸ナトリウム | 1.5 重量% |
|---------|---------|

| | |
|---------|---------|
| ピロチオデカン | 2.0 重量% |
|---------|---------|

| | |
|---------|----------|
| 流動パラフィン | 36.5 重量% |
|---------|----------|

| | |
|----------------|----------|
| ポリテルペン樹脂系粘着付与剤 | 29.5 重量% |
|----------------|----------|

(荒川化学工業社製 アルコンP-100)

| | |
|-------|---------|
| P I B | 7.5 重量% |
|-------|---------|

10

*することができる。例えば、脂肪族アルコール数種、グリコール類に、フマル酸ケトチフェン及び酢酸ナトリウム並びにその他の成分を混合し、加熱融解し、70℃に保ち、その後、攪拌しながら30℃まで冷却することにより得ることができる。尚、これらの成分の配合順序を変更しても、本発明の軟膏剤を得ることができる。本発明の軟膏剤は、局所投与製剤の場合には、そのまま皮膚炎等の疾患部に適用することができる。また、全身投与製剤の場合には、投与量を明確にするためにリザーバー型製剤のリザーバー層に用いることができる。

【0028】

【発明の効果】本発明の経皮投与製剤は、ケトチフェンのフマル酸を有効成分とし、基剤中に酢酸ナトリウムを含有することにより、従来のケトチフェン含有経皮投与製剤に比べて、皮膚透過速度が著しく速いという特徴を有する。また、本発明の経皮投与製剤は、薬物安定性が良好で、皮膚刺激性も著しく緩和され、製剤の物性も優れている。また、本発明の経皮投与製剤を全身性製剤とした場合には、フマル酸ケトチフェンが、皮膚を経由して直接循環血中に持続的に吸収されるため、経口投与時に見られる肝臓での初回通過効果による薬物の代謝を受けることがなく、持続的な有効血中濃度を得ることができる。また、経口投与時に起こり得る消化器官系の副作用や、急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る副作用を回避することもできる。

【0029】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1

2.0 重量%

90.0 重量%

1.0 重量%

2.0 重量%

5.0 重量%

100 重量%

チレンテレフタレートフィルム (P E T) 30 μm上に伸展し、90℃で15分間熱架橋し、50 μmの粘着層を得て、本発明の経皮投与製剤を製造した。

【0030】実施例2

1.5 重量%

2.0 重量%

36.5 重量%

29.5 重量%

7.5 重量%

11

12

| | |
|--------|---------|
| S I S | 16.5重量% |
| 抗酸化剤 | 1.5重量% |
| ケトチフェン | 5.0重量% |

| | |
|----|--------|
| 全量 | 100重量% |
|----|--------|

上記成分中、酢酸ナトリウム、ピロチオデカン及びフマル酸ケトチフェン以外の成分を180°Cで溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた*

*後、PETフィルム30μm上に粘着層が100μmとなるように伸展し、本発明の経皮投与製剤を得た。

【0031】実施例3

| | |
|---------------|---------|
| 酢酸ナトリウム | 2.5重量% |
| 流動パラフィン | 52.0重量% |
| ロジンエステル系粘着付与剤 | 25.5重量% |

(荒川化学工業社製 KE-311)

| | |
|------------|---------|
| P I B | 6.5重量% |
| S I S | 10.5重量% |
| 抗酸化剤 | 1.5重量% |
| フマル酸ケトチフェン | 1.5重量% |

| | |
|----|--------|
| 全量 | 100重量% |
|----|--------|

上記成分中、酢酸ナトリウム及びフマル酸ケトチフェン以外の成分を180°Cで溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム30μm上に、粘着層が100μmとなるように伸展し、本発明の経皮投与製剤を得た。

【0032】実施例4

| | |
|------------------|---------|
| 酢酸ナトリウム | 5.0重量% |
| 流動パラフィン | 6.5重量% |
| 油溶性フェノール樹脂系粘着付与剤 | 37.5重量% |

(荒川化学工業社製 タマノル521)

| | |
|------------|---------|
| P I B | 7.5重量% |
| S I S | 30.5重量% |
| 抗酸化剤 | 1.0重量% |
| ラウリルアルコール | 2.0重量% |
| フマル酸ケトチフェン | 10.0重量% |

| | |
|----|--------|
| 全量 | 100重量% |
|----|--------|

上記成分中、ラウリルアルコール、酢酸ナトリウム及びフマル酸ケトチフェン以外の成分を180°Cで溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散さ★

★せた後、PETフィルム30μmに、粘着層が100μmとなるように伸展し、本発明の経皮投与製剤を得た。

【0033】実施例5

| | |
|------------|---------|
| 酢酸ナトリウム | 2.0重量% |
| 流動パラフィン | 26.5重量% |
| 石油樹脂系粘着付与剤 | 35.5重量% |

(安原樹脂工業社製 Y S レジン75)

| | |
|------------|---------|
| 軽質無水ケイ酸 | 2.5重量% |
| S B S | 25.0重量% |
| 抗酸化剤 | 1.5重量% |
| フマル酸ケトチフェン | 6.9重量% |
| ブチルパラベン | 0.1重量% |

| | |
|----|--------|
| 全量 | 100重量% |
|----|--------|

上記組成中、フマル酸ケトチフェン及び酢酸ナトリウム以外の成分を180°Cにおいて溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PET

フィルム30μm上に、粘着層が100μmとなるように伸展し、本発明の経皮投与製剤を得た。

【0034】実施例6

| | |
|---------|--------|
| 酢酸ナトリウム | 0.5重量% |
|---------|--------|

13

流動パラフィン
ロジン系粘着付与剤
(荒川化学工業社製 KR-610)

| | |
|------------|----------|
| P I B | 7.5 重量% |
| S I S | 16.5 重量% |
| 抗酸化剤 | 1.5 重量% |
| ピロチオデカン | 2.0 重量% |
| フマル酸ケトチフェン | 0.1 重量% |

全量 100 重量%

上記組成中、ピロチオデカン、フマル酸ケトチフェン及び酢酸ナトリウム以外の成分を180°Cにおいて溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム30 μm上に、粘着層が10*

*0 μmとなるように伸展し、本発明の経皮投与製剤を得た。

【0035】実施例7

| | |
|-------------------|-----------|
| セバシン酸ジエチル | 9.0 重量% |
| 鯨ロウ | 4.0 重量% |
| ポリオキシエチレンラウリルエーテル | |
| リン酸ナトリウム | 2.0 重量% |
| 白色ワセリン | 81.07 重量% |
| ブチルパラベン | 0.05 重量% |
| 酢酸ナトリウム | 2.5 重量% |
| フマル酸ケトチフェン | 1.38 重量% |

全量 100 重量%

上記成分を混合し、加熱融解して70°Cに保ち、酢酸ナトリウム及びフマル酸ケトチフェン以外の成分が透明融解液となった後、ホモミキサーで均一に混和した。その※

※後、搅拌しながら30°Cまで冷却して、本発明の経皮投与製剤を得た。

【0036】実施例8

| | |
|-------------------|-----------|
| 酢酸ナトリウム | 2.5 重量% |
| ミリスチン酸イソプロピル | 10.0 重量% |
| 鯨ロウ | 5.0 重量% |
| ポリオキシエチレンラウリルエーテル | |
| リン酸ナトリウム | 5.0 重量% |
| 白色ワセリン | 74.95 重量% |
| ブチルパラベン | 0.05 重量% |
| フマル酸ケトチフェン | 2.5 重量% |

全量 100 重量%

上記成分を混合し、加熱融解して70°Cに保ち、酢酸ナトリウム及びフマル酸ケトチフェン以外の成分が透明融解液となった後、ホモミキサーで均一に混和した。その★40

★後、搅拌しながら30°Cまで冷却して、本発明の経皮投与製剤を得た。

【0037】実施例9

| | |
|-------------|-----------|
| ステアリルアルコール | 10.0 重量% |
| セチルアルコール | 8.0 重量% |
| ヘキサデシルアルコール | 12.0 重量% |
| プロピレングリコール | 67.71 重量% |
| ブチルパラベン | 0.1 重量% |
| 酢酸ナトリウム | 1.5 重量% |
| フマル酸ケトチフェン | 0.69 重量% |

全量 100 重量%

上記成分を混合し、加熱融解して60°Cに保ち、酢酸ケ 50 フマル酸ケトチフェン以外の成分が透明融解液となった後、ホモミ

キサーで均一に混和する。その後、攪拌しながら、30℃まで冷却して、本発明の経皮投与製剤を得た。

【0038】比較例1～9

比較例1～9は、それぞれ、実施例1～9に対応しており、酢酸ナトリウムを配合しないこと以外は、それぞれ、実施例1～9と同様にして経皮投与製剤を得た。

【0039】比較例10及び11

比較例10及び11は、それぞれ実施例2及び7に対応しており、フマル酸ケトチフェンの含有量を11重量%とすること以外は、実施例2及び7と同様にして経皮投与製剤を得た。

0.3M酢酸緩衝液 (pH 5.0)

ピロチオデカン

グリセリン

ポリエチレングリコール400

酸化亜鉛

ゼラチン

ポリビニルアルコール

ポリアクリル酸ナトリウム

カルボキシメチルセルロースナトリウム

フマル酸ケトチフェン

全量

上記成分を混合し、混合、融解させた後、不織布上に粘着層が1mmとなるように伸展して、湿布製剤を得た。

【0043】試験例1

In vitro皮膚透過試験

ヘアレスマウス（週令：6～9）の背部皮膚を摘出した後、真皮側の脂肪を注意深く取除き、真皮側がレセプタ一層となるように、37℃の水をレセプター層の外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。この角質層側に実施例1～9及び比較例1～16において得られた各硬膏剤、軟膏剤及び湿布製剤を貼付または塗布し、レセプター層を、生理食塩水を用いて、5ml/時間の速さで1時間毎に24時間までサンプリングを行った。その後、1時間毎の流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1時間当たりの透過速度を算出し、下記式に従って定常状態での皮膚透過速度を決定した。結果を下記表2に示す。

皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$) = (薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) × 流量 (ml)) / 製剤の適用面積 (cm^2)

【0044】試験例2

薬物安定性試験

*【0040】比較例12及び13

比較例12及び13は、それぞれ実施例2及び7に対応しており、フマル酸ケトチフェンの含有量を0.03重量%とすること以外は、実施例2及び7と同様にして経皮投与製剤を得た。

【0041】比較例14及び15

比較例14及び15は、それぞれ実施例2及び7に対応しており、酢酸ナトリウムの含有量を6重量%とすること以外は、実施例2及び7と同様にして経皮投与製剤を得た。

【0042】比較例16

5.5重量%

2.5重量%

1.2重量%

5重量%

8重量%

3重量%

5重量%

1重量%

3.5重量%

5重量%

100重量%

実施例1～9及び比較例1～16において得られた各製剤を、40℃において6ヶ月保存し、保存後の各製剤における薬物残存率を、高速液体クロマトグラフ法を用い、下記式に従って算出した。結果を下記表2に示す。
薬物残存率 (%) = (6ヶ月後の薬物含量 / 製造時の薬物含量) × 100

30 【0045】試験例3

ヒト皮膚刺激試験

実施例1～9及び比較例1～16で得られた製剤のうち、硬膏剤及び湿布製剤については、面積10cm²とした製剤をヒト背部皮膚に24時間貼付した後、剥離し、剥離直後及び剥離後24時間後の皮膚の状態を、下記表1に示す判定法で判定し、下記式に従い皮膚刺激指数を算出した。また、軟膏剤については、軟膏を皮膚に約0.5g塗布し、塗布部分にガーゼをのせた後、日局紺創膏でその部分を固定し、24時間貼付した後、軟膏塗布部分だけを判定し、下記式に従い皮膚刺激指数を算出した。結果を下記表2に示す。

【0046】

【表1】

判定法

| 皮膚の状態 | 点数 | |
|-------|----------|-----|
| — | 反応無し | 0 |
| ± | 軽い紅斑（発赤） | 0.5 |
| + | 紅斑 | 1.0 |
| ++ | 紅斑+浮腫 | 2.0 |

17

18

| | | |
|------|--------------|-----|
| +++ | 紅斑+浮腫+丘疹、小水泡 | 3.0 |
| ++++ | 大水泡 | 4.0 |

【0047】皮膚刺激指数 = (各々の剥離直後と24時間後の判定で刺激の高い値の和/被験者の人数) × 10
0

【0048】試験例4

製剤物性試験

実施例1～9及び比較例1～16で得られた製剤のう

ち、硬膏剤及び湿布製剤については、粘着力をプローブ

*の滲み出し等は肉眼で判断した。その結果、製剤物性に問題の無いものを○、問題のあるものを×として評価した。さらに、軟膏剤については、製剤の使用感、基剤の分離等の評価を行い、製剤物性に問題の無いものを○、問題のあるものを×として評価した。結果を下記表2に示す。

【0049】

【表2】

タックテスター及びピール測定器により、凝集力をクリ

ープ測定器を用いて測定した。また、糸引きや溶液成分*

| 例 | 皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$) | 薬物安定性 (%) | 皮膚刺激指数 | 物性 |
|-------|--|--------------|--------|----|
| 実施例1 | 3.8 | 99.2 | 1.0 | ○ |
| 実施例2 | 9.3 | 98.8 | 8 | ○ |
| 実施例3 | 6.8 | 98.2 | 6 | ○ |
| 実施例4 | 10.2 | 96.5 | 1.5 | ○ |
| 実施例5 | 7.3 | 97.6 | 5 | ○ |
| 実施例6 | 2.5 | 98.2 | 9 | ○ |
| 実施例7 | 5.6 | 99.3 | 6 | ○ |
| 実施例8 | 5.8 | 98.7 | 8 | ○ |
| 実施例9 | 8.3 | 95.6 | 9 | ○ |
| 比較例1 | 0.1 | 99.5 | 1.0 | ○ |
| 比較例2 | 0.2 | 98.6 | 8 | ○ |
| 比較例3 | 0.2 | 97.3 | 9 | ○ |
| 比較例4 | 0.3 | 98.9 | 1.2 | ○ |
| 比較例5 | 0.1 | 99.0 | 1.3 | ○ |
| 比較例6 | 0.1 | 97.3 | 8 | ○ |
| 比較例7 | 0.1 | 98.3 | 9 | ○ |
| 比較例8 | 0.2 | 97.6 | 1.1 | ○ |
| 比較例9 | 0.1 | 98.3 | 1.0 | ○ |
| 比較例10 | 10.3 | 98.5 | 1.1 | × |
| 比較例11 | 6.3 | 99.0 | 9 | × |
| 比較例12 | 0.3 | 98.9 | 1.5 | ○ |
| 比較例13 | 0.5 | 99.2 | 1.8 | ○ |
| 比較例14 | 9.5 | 98.2 | 7.4 | ○ |
| 比較例15 | 6.3 | 98.0 | 5.8 | ○ |
| 比較例16 | 12.3 | 25.0 | 3.0 | — |

【0050】表2に示される結果から明らかであるように、本発明の各実施例において得られた製剤は、各比較例において得られた製剤に比べて、皮膚透過速度が著し

く速く、皮膚刺激指数及び物性についても優れていた。さらに、薬物安定性についても、比較例において得られた製剤と同等以上であった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 61 K 9/70
47/12

識別記号 363

E

F I

技術表示箇所